

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年1月18日 (18.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/04110 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 403/12, 235/28,  
401/12, 417/12, 413/12, A61K 31/4184, 31/4439, 31/428,  
31/423, 31/496, 31/4196, A61P 3/06, 9/10

哲 (YAN, Yongzhe) [JP/CN]; 〒254-0036 神奈川県平塚市宮松町11の26コスモ平塚102号 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04531

(74) 代理人: 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.);  
〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル  
5階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000年7月7日 (07.07.2000)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

(30) 優先権データ:  
特願平11/193356 1999年7月7日 (07.07.1999) JP  
特願平11/260384 1999年9月14日 (14.09.1999) JP

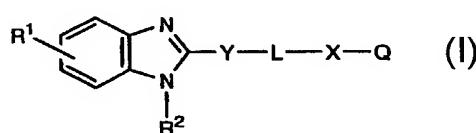
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガイドの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイド」を参照。

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士写真フィルム株式会社 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼210番地  
Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木幸三  
(AOKI, Kozo) [JP/JP]. 相川和広 (AIKAWA, Kazuhiro)  
[JP/JP]. 川上雅之 (KAWAKAMI, Masayuki) [JP/JP]; 〒  
250-0193 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社 足柄研究所内 Kanagawa (JP). 厳 永

(54) Title: BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール化合物



connecting group represented by the general formula:  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2$  (wherein n is 1 or 2); X is O or NH; Y is S or a single bond; and Q is a five- or six-membered heterocyclic group which may have a substituent on the ring.

(57) Abstract: Benzimidazole compounds of general formula (I) or salts thereof, exhibiting an inhibitory activity against the conversion of macrophages into foam cells and being useful as the active ingredient of orally administrable preventive and therapeutic agents for arteriosclerosis or hyperlipidemia: wherein R<sup>1</sup> is one or more substituents on the benzene ring which are selected from the group consisting of hydrogen, halogeno, lower alkyl, and lower alkoxy; R<sup>2</sup> is hydrogen, alkyl, or acyl; L is C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylene or an ethylene-oxy

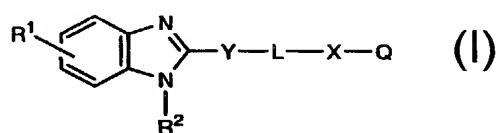
WO 01/04110 A1

[統葉有]



## (57) 要約:

マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、経口投与可能な動脈硬化症の予防及び治療剤や高脂血症の予防及び治療剤の有効成分として有用な式(I) [R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し；R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、又はアシリル基を示し；LはC<sub>4</sub>～C<sub>8</sub>のアルキレン基又は(CH<sub>2</sub>C<sub>H<sub>2</sub></sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (nは1又は2を示す)で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO又はNHを示し；YはS又は単結合を示し；Qは環上に置換基を有していてもよい5又は6員の複素環基を示す]で示されるベンズイミダゾール化合物又はその塩。



## 明細書

## ベンズイミダゾール化合物

## 技術分野

本発明は、医薬の有効成分として有用なベンズイミダゾール化合物に関する。

## 背景技術

近年平均寿命の伸びに伴い、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などいわゆる成人病が増加し続けている。特に、高カロリー・高コレステロール食を多くとることによって高脂血症及びこれに起因する動脈硬化症が急増しており、大きな社会問題となってきている。現在、高脂血症及び動脈硬化症の薬物療法としては、対症療法的に血中コレステロールを低下させることが行われているが、動脈硬化巣そのものの縮退が期待できる薬物は現在のところ臨床上使用されていない。動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積などの病変を特徴とする疾患であり、最近の生化学的知見からマクロファージの泡沫化が動脈硬化巣の形成の中心的な役割を果たしていることが明らかとなってきている。従って、マクロファージの泡沫化を抑制することによって、動脈硬化症の形成を阻害して動脈硬化を予防し、あるいは動脈硬化巣を縮退させて動脈硬化症を根治できる可能性があるが、従来、このような作用を有する薬剤は知られていない。

コレステロールの腸管での吸収や代謝に関する酵素、A C A T の阻害剤(例えば、Bio. Med. Chem. Lett., Vol. 5 (2), 167-172 (1995) 記載のイミダゾール誘導体)が動物実験において血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制させることが提唱されているが(例えば、国際公開W O 9 8 / 5 4 1 5 3 号に記載のピペラジン誘導体)、この化合物はA C A T 阻害活性を指向しており、マクロファージの泡沫化を必ずしも抑制できるわけではなく、その効果も不十分である。

アミド化合物がA C A T阻害作用を有することが報告されている（例えば、国際公開W O 9 9 2 5 7 1 2号に記載のアミド化合物）が、最近になってA C A T阻害剤は種々の毒性および副作用が認められ（例えば、Toxycol. Pharmacol., 22, 510-518 (1994)、Toxicol. Appl. Pharmacol., 140, 387-392 (1996)）てきており、長期にわたって投与が必要な動脈硬化症薬に対してはこれらの副作用を伴うA C A T阻害作用が無いことが有利であると考えられる。

さらに、マクロファージの泡沫化をベンズイミダゾール化合物が抑制することが提唱されているが（例えば、E P 8 4 9 2 5 9号明細書に記載のイミダゾール化合物）、この化合物はマクロファージの泡沫化抑制の作用が不十分であり、動物体内への取り込みも非常に悪く、*in vivo* で強い効果を示すものではなかった。また、動脈硬化症や高脂血症の治療薬は、患者が在宅で長期にわたって用いることから、経口薬として開発する必要がある。従って、この種の医薬では、経口投与での生体内取り込みに関係するA U C (area under the plasma concentration)で高い値を与えることが必須であるが、従来のイミダゾール化合物は経口吸収性に問題があった。

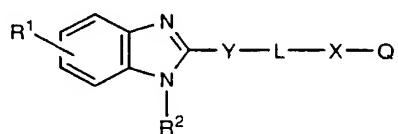
### 発明の開示

本発明の課題は、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有し、高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用な化合物を提供することある。特に、経口投与により所望の治療効果を達成できる化合物を提供することが本発明の課題である。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく銳意努力した結果、下記の式（I）で示される新規なベンズイミダゾール化合物が、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療剤や高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用であることを見出した。また、この化合物が

体内に容易に取り込まれ、経口投与により優れた治療効果を発揮できることも見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明より、下式（I）：



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し；R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し；LはC<sub>4</sub>～C<sub>8</sub>のアルキレン基又は(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>（式中、nは1又は2を示す）で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO又はNH（NHは窒素原子上に置換基を有していてもよい）を示し、YはS又は単結合を示し、Qは環上に置換基を有していてもよい5又は6員の複素環基（該複素環基は縮合環を有していてもよい）を示す]

で示されるベンズイミダゾール化合物又はその塩が提供される。

この発明の好ましい態様によれば、YがSである上記化合物又はその塩；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子である上記化合物又はその塩；LがC<sub>4</sub>～C<sub>8</sub>のアルキレン基である上記化合物又はその塩；Qが下記の複素環：ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キノリン、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、及びベンゾチアゾールからなる群から選ばれた複素環の残基である上記化合物又はその塩；XがOである上記化合物又はその塩；Qが下記の複素環：ピリジン、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、及びベンゾチアゾールからなる群から選ばれた複素環の残基である上記化合物又はその塩が提供される。

別の観点からは、上記式（I）で表される化合物又はその塩の製造方法、及び上記式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬の好ましい態様として、有効成分である上記化合物又は生理学的に許容されるその塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬は、例えば、高脂血症の予防及び／又は治療、動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、マクロファージの泡沫化抑制剤、動脈硬化巣縮退剤、動脈硬化巣形成阻害剤としても有用である。

別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記式（I）で表される化合物又はその塩の使用、及び高脂血症の予防及び／又は治療方法、並びに動脈硬化症の予防及び／又は治疗方法であって、上記式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書において、低級アルキル基又は低級アルキル部分を含む置換基（例えば低級アルコキシ基など）の低級アルキル部分としては直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、例えば、炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基など）を用いることができる。本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

本明細書においてアルキル基又はアルキル部分を含む置換基（例えばアルコキシ基、アルカノイル基、アルキルチオ基など）のアルキル部分としては直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、例えば、炭素数1～8のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ブチル基、オクチル基など）、好ましくは炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基）が挙げられる。アリール基又はアリール部分を含む置換基（ア

アリールカルボニル基など)のアリール部分としては、6から10員環の単環性又は2環性アリール基が好適であり、より具体的にはフェニル基又はナフチル基などを用いることができる。アルキル基若しくはアルキル部分を有する置換基のアルキル部分、低級アルキル基若しくは低級アルキル部分を有する置換基の低級アルキル部分、又はアリール基は、任意の位置に1又は2個以上の置換基を有してもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。

アシル基としてはアルカノイル基、アリールカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、カルバモイル基などが挙げられる。アルカノイル基としては炭素数1～8のアルカノイル基(例えば、アセチル基、ブタノイル基、オクタノイル基など)、好ましくは炭素数1～4のアルカノイル基(例えば、アセチル基、ブタノイル基など)が挙げられる。アリールカルボニル基としては炭素数6～10のアリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基)が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～8のアルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基など)、好ましくは炭素数1～4のアルキルオキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)が挙げられる。

アルキルスルホニル基としては炭素数1～8のアルキルスルホニル基(例えばメタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、オクタンスルホニル基など)を挙げることができ、アリールスルホニル基としては炭素数6～10のアリールスルホニル基(例えばベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル基など)を挙げることができる。スルファモイル基としては炭素数0～8のスルファモイル基(例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、オクチルスルファモイル基、ヘキサデシルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基など)、好ましくは炭素数0～4のスルファモイル基(例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基など)が挙げられる。

カルバモイル基としては炭素数0～8のカルバモイル基(例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基など)、好ましくは炭素数0～4のカルバモイル基(例えばメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基など)が挙げらる。上記のアシリル基は、任意の位置に1又は2個以上の置換基を有していてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なつっていてもよい。

$R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示す。2個以上の置換基を示す場合には、それらは同一でも異なつっていてもよく、ベンゼン環上の置換位置も特に限定されない。 $R^1$ が示すハロゲン原子としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が挙げられる。 $R^1$ としては水素原子、メチル基、メトキシ基、又は塩素原子が好ましく、水素原子であることがさらに好ましい。

$R^2$ としては、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルカノイル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。 $L$ は連結基を示し、より具体的には $C_4 \sim C_8$ のアルキレン基(例えばブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基など)又は下記式： $(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2$  (式中、 $n$ は1又は2を示す)で表されるエチレンオキシ連結基を示す。これらの連結基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。 $L$ で表される連結基としては、好ましくは $C_5 \sim C_8$ のアルキレン基(ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基など)又は上記エチレンオキシ連結基であり、特に好ましくは $C_5 \sim C_6$ のアルキレン基である。 $Y$ はSであることが好ましい。 $X$ はO又はNHを示し、NHは窒素原子上に置換基を有していてもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルカノイル基などを用いることができる。 $X$ としてはOが好ましい。

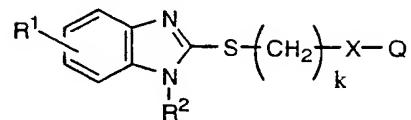
$Q$ は5又は6員の複素環基を示し、該複素環基は窒素原子、硫黄原子、及び酸

素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1又は2個以上を含む。複素環は飽和、部分飽和、又は芳香族のいずれでもよい。また、ベンゼン環や他の複素環が縮合していてもよい。複素環基の環上には1又は2個以上の置換基が存在してもよい。置換基の例としては、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、複素環基、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、スルホニアミド基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヒドロキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、メルカプト基、シアノ基、オキソ基、チオキソ基、及び窒素原子又はイオウ原子上のオキサイドが挙げられる。

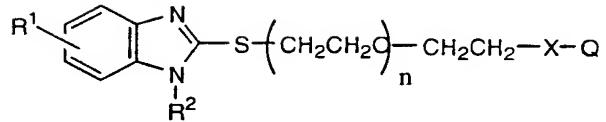
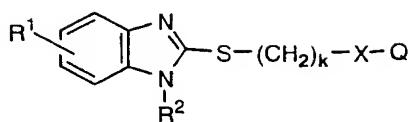
Qが示す複素環基を構成する複素環としては、例えば、ピリジン（例えば、2-ピリジル、4-ピリジル基）、ピリミジン（例えば、2-ピリミジル、3-ピリミジル基）、ピラジン（例えば、2-ピラジル基）、トリアジン（例えば、1, 2, 4-トリアジル基）、キノリン（例えば、2-キノリル、4-キノリル、8-キノリル基）、ピロール（例えば、2-ピロロ基）、チオフェン（例えば、2-チエニル基）、フラン（例えば、2-フリル基）、イミダゾール（例えば、2-イミダゾリル基）、ピラゾール（例えば、3-ピラゾリル基）、トリアゾール（例えば、1, 2, 4-トリアゾ-3-イル基）、テトラゾール（例えば、1, 2, 3, 4-テトラゾ-5-イル基）、チアゾール（例えば2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基）、チアジアゾール（例えば、2-チアジアゾリル基）、オキサゾール（例えば、2-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基）、オキサジアゾール（例えば、2-オキサジアゾリル基）、ベンズイミダゾール（例えば2-ベンズイミダゾリル）、ベンゾオキサゾール（例えば2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾチアゾール（2-ベンゾチアゾリル）などを挙げることができる。好みくは、窒素原子を1又は2個以上含む5又は6員の複素環基（縮合環を有してもよい）である。複素環基を構成する複素環がピリジン、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、又はベンゾチアゾールであることが特に好みしい。

以下に本発明の好みしい化合物を例示するが、本発明の範囲はこれらに限定さ

れるものではない。



No.	k	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Q		No.	k	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Q
1	5	H	H	O			14	5	H	Cl	O	
2	5	H	H	O			15	5	5,6-Cl <sub>2</sub>	H	O	
3	5	H	H	O			16	5	5-CH <sub>3</sub>	H	O	
4	5	H	H	O			17	5	5-OCH <sub>3</sub>	H	O	
5	5	H	H	O			18	5	5-AcNH	H	O	
6	5	H	H	O			19	5	H	H	O	
7	5	H	H	O			20	5	H	H	O	
8	5	H	H	O			21	5	H	H	O	
9	5	H	H	O			23	5	H	CH <sub>3</sub>	O	
10	8	H	H	O			24	5	H	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	
11	4	H	H	O			25	6	H	H	O	
12	6	H	H	O			26	8	H	H	O	
13	7	H	H	O			27	4	H	H	O	



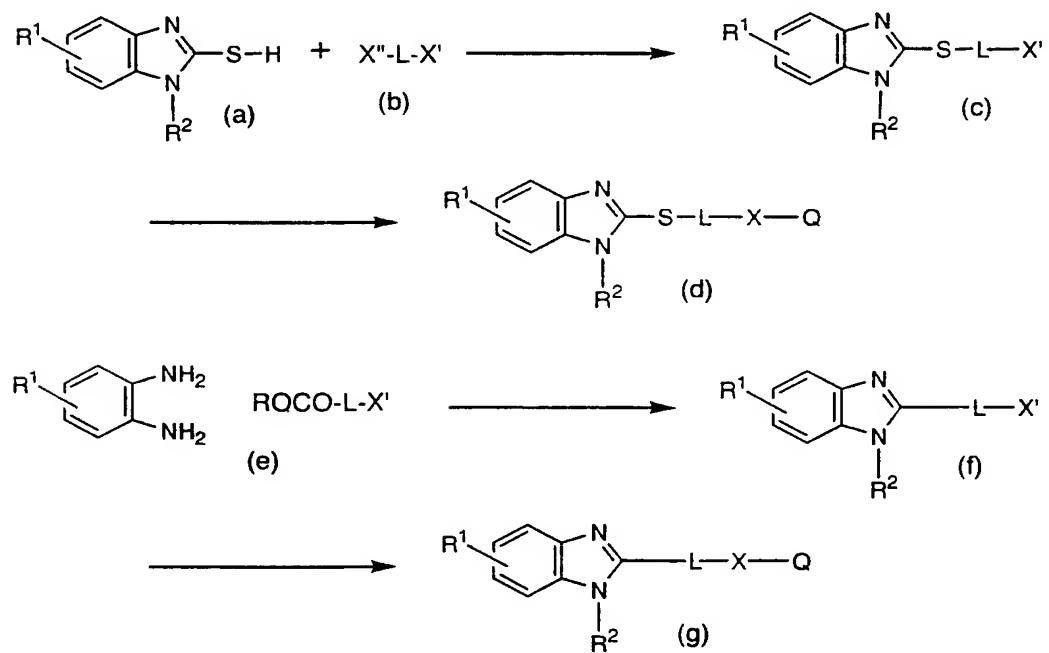
No.	k	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	X	Q
28	5	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	NH	
29	5	H	H	NH	
30	5	H	H	NH	
31	5	H	H	NH	
32	6	H	H	NH	
33	5	5-Cl	H	NH	
34	5	5-CH <sub>3</sub>	H	NH	

No.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	n	X	Q
35	H	H	1	NH	
36	H	H	2	NH	
					$\text{R}^1\text{-}\text{C}_6\text{H}_3\text{-N}(\text{R}^2)\text{-}(\text{CH}_2\text{)}_k\text{-X-Q}$
No.	k	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	X	Q
22	6	H	H	O	

上記の式(I)で表される本発明の化合物は酸付加塩を形成する場合があるが、酸付加塩は本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又は磷酸塩などの鉱酸塩の他、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。また、置換基の種類によっては塩基付加塩を形成する場合もある。さらに、本発明の化合物又はその塩は水和物又は溶媒和物として存在することがある。遊離形態若しくは塩の形態の化合物、又はこれらの水和物若しくは溶媒和物はいずれも本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は置換基の種類によっては1又は2個以上の不斉炭素を有する場合がある。このような場合、1又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体、および2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体が存在することがある。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は、例えば、以下のスキームに従って容易に入手可能な原料化合物から当業者に周知の方法により製造できる。これらの方法の具体的方法は本明細書の実施例に詳細に説明されており、以下に述べる一般的な説明と実施例とを参照し、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は本発明の化合物を容易に製造することができる（スキーム中の記号は前記と同義である）。



YがSであり、かつXがOの場合には、2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体（a）と連結鎖（L）とを有するハライドアルコール（b）（ハライドとしては塩化物、臭化物、ヨウ化物などを用いることができ、ハライドの代わりにトシ

レート、メタンスルホネートなどのスルホネートも使用できる。具体例としては5-ブロモ-1-ペンタノールなど)とを反応させ、化合物(c)(X' = OH)を得ることができる。溶媒としてはアルコール類やアセトニトリルなどを用いて、反応温度は室温から150℃、好ましくは50℃～120℃程度である。また、トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いると反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることが可能になることがある。化合物(c)をアルカリ条件下でヘテロ環のハライド(例えば2-クロロピリジンなど)と反応させて化合物(d)(X=O)を得ることができる。反応には苛性アルカリを用いてジメチルスルホキシド(DMSO)などの溶媒中で行うことができる、反応温度は100～160℃程度である。反応にクラウンエーテルなどを用いると反応が著しく促進される場合がある。

また、前記のルートとは逆に、ヘテロ環のハライド(例えば2-クロロピリジンなど)と連結鎖(L)を有するジオール化合物(例えば、1,5-ペンタンジオール)とを反応させて、片方がヘテロ環オキシ基で置換されたアルコール化合物を製造し、このアルコールを定法に従ってスルホネートに変換した後、さらに2-メルカプトベンズイミダゾールと反応させることによっても化合物(d)を製造することができる。ヘテロ環ハライドとジオール化合物との反応は、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルアセトアミド(DMAc)、又はDMSOなどの溶媒中で、塩基触媒として金属ナトリウム、1-ブトキシカリ、ナトリウムメチラートなどを用いて-20～100℃、好ましくは0～50℃程度で行うことができる。スルホネートとしてはトシレート又はメタンスルホネートなどを用いることができ、スルホネートと2-メルカプトベンズイミダゾールとの反応は、アルコール類、アセトニトリルなどの溶媒中で室温から150℃、好ましくは50℃～120℃程度で行うことができる。トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いると反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることが可能になることがある。

YがSであり、かつXがNHの場合には、2-メルカプトベンズイミダゾール

誘導体（a）と連結鎖（L）とを有する化合物（b）（塩化物、臭化物、又はヨウ化物などの2官能性ハライド化合物やトシレート、メタンスルホネートなどのスルホネート化合物など、より具体的には、例えばジブロモペンタン、ビスー2-クロロエチルエーテルなど）とを反応させ、片方が2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体で交換した化合物（c）を得る。溶媒としてはアルコール類やアセトニトリルなどを使用でき、反応温度は室温から150℃、好ましくは50℃～120℃程度である。また、トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いると反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることが可能になることがある。

化合物（b）において片方のみがハライド又はスルホネート（残る官能基は必要に応じて水酸基又はアセテートなどを使用でき、このときの反応条件は前述と同様である）の化合物を反応させ、化合物（c）においてX'をハライド又はスルホネートに変換してもよい。例えば、水酸基からハライド又はスルホネートに変換するにはトシリクロライドや四臭化炭素-トリフェニルホスフィンなどの定法に従って行うことができる。ハライド又はスルホネートである化合物（c）のNHをシリル基又はメトキシメチル基などで保護した後にアミノヘテロ環と反応させ、保護基を脱離させることによって化合物（d）（X=NH）を得ることができる。この反応は、塩基触媒、好ましくは水素化ナトリウムを用い、溶媒としてジメチルホルムアミド（DMF）、DMAc、DMSO、ジメチルイミダゾリノンなどを用い、0～50℃で行うことができる。

別ルートとして、化合物（c）（X'=ハロゲン）をフタルイミドカリと反応させ、直ちにヒドラジンヒドаратを用いて加水分解してアミノ体（c）（X'=NH<sub>2</sub>）を得ることができる。このアミノ体をヘテロ環のハライド（例えば2-クロロベンゾチアゾールなど）と反応させて化合物（d）（X=NH）を得ることもできる。

Yが単結合の場合には、オーフェニレンジアミン（e）とヒドロキシアルキルカルボン酸又はそのエステル体とを酸性条件で縮合閉環しベンズイミダゾール環

を形成させて化合物（f）とし、これを前述と同様にしてアルカリ条件下でヘテロ環のハライドと反応させることにより目的とする化合物（g）を得ることができる。o-フェニレンジアミン（e）とヒドロキシアルキルカルボン酸又はそのエステル体との反応は、塩酸水溶液中で120～150℃に加熱することにより行うことができる。

本発明の化合物は、動脈硬化症における動脈硬化巣の形成に関するマクロファージの泡沫化を強力に抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分、あるいは血中コレステロールを低下させることによる高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、泡沫化したマクロファージが動脈壁に進入すると、それが引き金となって動脈壁の平滑筋の異常増殖を惹起させ、動脈硬化症が発症することが知られている (Schaffner, T. et al., Amer. J. Pathol., pp. 57-73, 1980; Gerrity, R.G., Amer. J. Pathol., 103, pp. 181-190, 1981)。本発明の医薬は、動脈硬化巣の形成に関するマクロファージの泡沫化を抑制することにより、動脈硬化巣の形成を直接抑制するとともに、動脈硬化巣の縮退を可能にする。従って、本発明の医薬は、種々の原因で惹起される動脈硬化症や高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

本発明の医薬の有効成分としては、上記式（I）で表わされる化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。上記医薬の投与形態は特に制限されず、経口的又は非経口的に投与することができるが、経口投与が好ましい。本発明の医薬としては、有効成分である上記物質をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質に対して、必要により製剤用添加物を加えて、当業者に周知な形態の医薬組成物として提供されることが望ましい。

経口投与に適する医薬組成物の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤などを挙げることができる。非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、座剤、吸入剤、経皮吸収剤、

経粘膜吸収剤、又は貼付剤などを挙げることができる。製剤用添加物としては、賦形剤、崩壊剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調整剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができ、これらを適宜組み合わせて用いてもよい。

例えば、経口投与、経皮投与、又は経粘膜投与に適する医薬組成物の製造には、製剤用添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の賦形剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造してもよい。

注射又は点滴用に適する医薬組成物の製造には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤、無機塩、有機酸、無機塩基、又は有機塩基等のpH調整剤等の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は特に制限されず、投与形態、治療及び／又は予防の目的、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜選択することができる。例えば、静脈内投与の場合には、成人1人あたり有効成分量として10 mg～400 mg／日程度を投与すればよく、経口投与の場合には、成人1人あたり有効成分量として10 mg～800 mg／日程度投与すればよい。好ましい投与量はそれぞれ成人一人あたり有効性分量として10 mg～100 mg／日、10 mg～300 mg／日である。本発明の医薬は

1日あたり1回ないし数回に分けて投与してもよく、投与期間も患者の年齢や症状の改善等に応じて任意に定めることができる。

### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中の化合物番号は前記の表中の化合物番号に対応している。

例1：2-(5-(1-フェニルテトラゾリル-5-オキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾールの合成（化合物2）

例1a：5-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1-フェニルテトラゾールの合成

t-ブトキシカリ225mg含む10mlのTHF溶液に、1,5-ペンタンジオール0.6gと5-クロロ-1-フェニルテトラゾール0.36gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、0.4gの表記化合物（収率81%）を得た。

例1b：5-(5-トシリオキシペンチルオキシ)-1-フェニルテトラゾールの合成

例1aで得られた化合物0.4gのジクロロメタン（10ml）溶液にピリジン0.5gとp-トルエンスルホニルクロリド0.31gを加え、6時間攪拌する。10%クエン酸水溶液に継いで水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物0.35g（収率54%）を得た。

例 1 c : 2-(5-(1-フェニルテトラゾリル-5-オキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾールの合成

例 1 b で得られた化合物 0.35 g と 2-メルカプトベンズイミダゾール 0.14 g をトリエチルアミン 0.1 g 含むアセトニトリル 10 ml 中で 4 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物 0.2 g (収率 60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.65 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.70 (m, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 381 (MH<sup>+</sup>)

例 1 と同様にして以下の化合物を合成した

2-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)キノリン、収率 68%

2-(5-トシリオキシペンチルオキシ)キノリン、収率 61%

(化合物 3) シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製、収率 42%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.66 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 3.38 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.73 (dd, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.98 (d, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 364 (MH<sup>+</sup>)

2-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)ピラジン、収率 55%

2-(5-トシリオキシペンチルオキシ)ピラジン、収率 70%

(化合物 4) シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製、収率 55%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1. 65 (m, 2H), 1. 85 (m, 4H), 3. 38 (t, 2H), 4. 30 (t, 2H), 7. 21 (m, 2H), 7. 53 (m, 2H), 8. 09 (dd, 2H), 8. 21 (d, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 315 (MH<sup>+</sup>)

2 - (5-ヒドロキシペンチルオキシ) チアゾール、収率 8.0 %

2 - (5-トシリオキシペンチルオキシ) チアゾール、収率 6.6 %

(化合物 5) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) で精製、収率 4.7 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1. 60 (m, 2H), 1. 82 (m, 4H), 3. 34 (t, 2H), 4. 37 (t, 2H), 6. 69 (d, 1H), 7. 15 (d, 1H), 7. 21 (m, 2H), 7. 52 (m, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 320 (MH<sup>+</sup>)

2 - (5-ヒドロキシペンチルオキシ) ピリミジン、収率 6.4 %

2 - (5-トシリオキシペンチルオキシ) ピリミジン、収率 5.6 %

(化合物 6) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) で精製、収率 4.8 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1. 61 (m, 2H), 1. 82 (m, 4H), 3. 32 (t, 2H), 4. 36 (t, 2H), 6. 95 (t, 1H), 7. 21 (m, 2H), 7. 51 (br, 2H), 8. 54 (dd, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 315 (MH<sup>+</sup>)

2 - (5-ヒドロキシペンチルオキシ) ベンゾチアゾール、収率 6.9 %

2 - (5-トシリオキシペンチルオキシ) ベンゾチアゾール、収率 7.4 %

(化合物 7) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) で精製、収率 5.3 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.61 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 3.34 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.64 (t, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 370 (MH<sup>+</sup>)

2 - (5 - ヒドロキシペンチルオキシ) ベンゾキサゾール、収率 6.6 %

2 - (5 - トシリオキシペンチルオキシ) ベンゾキサゾール、収率 5.9 %

(化合物 8) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) で精製、収率 4.7 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.63 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 3.34 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.46 (m, 3H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 352 (M<sup>+</sup>H)

例 2 : 2 - (5 - (2 - ベンズイミダゾリルチオ) ペンチルオキシ - 1 - メチルベンズイミダゾール (化合物 9) の合成

例 2 a : 2 - (5 - ヒドロキシペンチルオキシ) - 1 - メチルベンズイミダゾール (化合物 9) の合成

1, 5 - ペンタジオール 1. 2 g とナトリウム 0. 1 g を窒素雰囲気下で、加熱しながら 30 分攪拌した。ナトリウムが消失後、2 - クロロ - 1 - メチルベンズイミダゾール 0. 6 g を無水 THF 10 mL に溶かしてを滴下し、8 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (担体 : シリカゲル、展開溶媒 : 酢酸エチル : ヘキサン) で精製し、表記化合物 0. 6 g (収率 7.1 %) を得た。

例 2 b : 2-(5-トシリオキシペンチルオキシ)-1-メチルベンズイミダゾールの合成

例 1 b と同じ方法で表記化合物を得た。収率 36%。

例 2 c : 2-(5-(2-ベンズイミダゾリルチオ)ペンチルオキシ)-1-メチルベンズイミダゾール(化合物 9)の合成

例 1 c と同じ方法で表記化合物を得た。収率 70%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.60 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 3.34 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.52 (m, 3H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 367 (MH<sup>+</sup>)

例 3 : 5-クロロ-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物 14)の合成

例 3 a : 2-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)ピリジンの合成

1, 5-ペンタジオール 10.5 g, 2-クロロピリジン 5.68 g, KOH 5.6 g および 1,8-クラウン-6-エーテル 5.3 g をトルエン 20 ml 溶液に加え、8 時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、表記化合物 6.5 g を得た(収率 72%)。

例 3 b : 2-(5-トシリオキシペンチルオキシ)ピリジンの合成

例 3 a で得られた化合物 6.5 g のジクロロメタン 20 ml に溶液にピリジン 5 ml と p-トルエンスルホニルクロリド 7 g を加え、4 時間攪拌した。10% クエン酸水溶液に続いて水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物 6.57 g (収率 53%) を得た。

例 3 c : 5-クロロ-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物14)

例 3 b で得た化合物 0.67 g と 5-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール 0.37 g をトリエチルアミン 0.25 g 含むアセトニトリル 15 mL 中で 5 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、表記化合物 0.25 g (収率 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 348 (MH<sup>+</sup>)

例 4 : 5, 6-ジクロロ-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物15)の合成

例 3 c と同じ方法で、例 3 b で得た化合物と 5, 6-ジクロロ-2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物(収率 44%)を得た。

FB 71047

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.63 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 3.33 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.59 (m, 3H), 8.17 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 382 (MH<sup>+</sup>)

例 5 : 5-メチル-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物16)の合成

例 3 c と同じ方法で、例 3 b で得た化合物と 5-メチル-2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物(収率 49%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.56 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.16 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 328 (MH<sup>+</sup>)

例6：5-メトキシ-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物17)の合成

例3cと同じ方法で、例3bで得た化合物と5-メトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物(収率58%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 3.29 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 342 (M-H)

例7：5-アセチルアミノ-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物18)の合成

例3cと同じ方法で、例3bで得た化合物と5-アセチルアミノ-2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物(収率48%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 9.17 (s, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 371 (MH<sup>+</sup>)

例8：2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物1)の合成

例 3 c と同じ方法で、例 3 b で得た化合物と 2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物（収率 6.4%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.66 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 3.38 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.52 (br, 2H), 7.59 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 9.67 (br, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 314 (MH<sup>+</sup>)

例 9 : 2-(4-(2-ピリジルオキシ)ブチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物 11）の合成

例 9 a : 2-(4-ヒドロキシブチルオキシ)ピリジン

例 3 a と同じ方法で、1, 4-ブタジオールと 2-クロロピリジンを用いて、表記化合物（収率 8.0%）を得た。

例 9 b : 2-(4-トシリオキシブチルオキシ)ピリジン

例 3 b と同じ方法で、例 9 a で得た化合物から表記化合物（収率 5.1%）を得た。

例 9 c : 2-(4-(2-ピリジルオキシ)ブチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物 11）

例 3 c と同じ方法で、例 9 b で得た化合物と 2-メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物（収率 6.4%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.94 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 8.16 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 298 (M-H)

例 1 0 : 2 - (6 - (2 - ピリジルオキシ) ヘキシリチオ) ベンズイミダゾール  
(化合物 1 2) の合成

例 1 0 a : 2 - (6 - ヒドロキシヘキシリオキシ) ピリジン

例 3 a と同じ方法で、1, 6 - ヘキサジオールと 2 - クロロピリジンを用いて、表記化合物 (収率 7 2 %) を得た。

例 1 0 b : 2 - (6 - トシリオキシヘキシリオキシ) ピリジン

例 3 b と同じ方法で、例 1 0 a で得た化合物から表記化合物 (収率 5 0 %) を得た。

例 1 0 c : 2 - (6 - (2 - ピリジルオキシ) ヘキシリチオ) ベンズイミダゾール  
(化合物 1 2)

例 3 c と同じ方法で、例 1 0 b で得た化合物と 2 - メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物 (収率 5 0 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.46 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 3.33 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.17 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 326 (MH<sup>-</sup>)

例 1 1 : 2 - (7 - (2 - ピリジルオキシ) ヘプチルチオ) ベンズイミダゾール  
(化合物 1 3) の合成

例 1 1 a : 2 - (7 - ヒドロキシヘプチルオキシ) ピリジン

例 3 a と同じ方法で、1, 7 - ヘプタジオールと 2 - クロロピリジンを用いて、表記化合物 (収率 7 5 %) を得た。

例 1 1 b : 2 - (7 - トシリオキシヘプチルオキシ) ピリジン

例 3 b 同じ方法で、例 1 1 a で得た化合物から表記化合物 (収率 4 9 %) を得た。

例 1 1 c : 2 - (7 - (2 - ピリジルオキシ) ヘプチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物 1 3)

例 3 c と同じ方法で、例 1 1 b で得た化合物と 2 - メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物 (収率 54%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.38 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 3.32 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.17 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 340 (M<sup>-</sup>H)

例 1 2 : 2 - (8 - (2 - ピリジルオキシ) オクチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物 1 0) の合成

例 1 2 a : 2 - (8 - ヒドロキシオクチルオキシ) ピリジン

例 3 a と同じ方法で、1, 8 - オクタジオールと 2 - クロロピリジンを用いて、表記化合物 (収率 76%) を得た。

例 1 2 b : 2 - (8 - トシリオキシオクチルオキシ) ピリジン

例 3 b と同じ方法で、例 1 2 a) で得た化合物から表記化合物 (収率 47%) を得た。

例 1 2 c : 2 - (8 - (2 - ピリジルオキシ) オクチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物 1 0)

例 3 c と同じ方法で、例 1 2 b で得た化合物と 2 - メルカプトベンズイミダゾールを用いて、表記化合物 (収率 52%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.31-1.50 (m, 8H), 1.77 (m, 4H), 3.34 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.17 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 356 (MH<sup>+</sup>)

例 1 3 : 2-(5-(4-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール  
(化合物 19) の合成

例 1 3 a : 2-(5-ヒドロキシペンチルチオ)ベンズイミダゾール

2-メルカプトベンズイミダゾール 1. 5 g と 5-ブロモペンタノール 1. 7 g をトリエチルミン 1. 2 g 含むアセトニトリル溶媒中で 5 時間還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン)で精製し、表記化合物 1. 77 g (収率 75 %)を得た。

例 1 3 b : 2-(5-(4-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール  
(化合物 19)

例 1 3 a で得た化合物 0. 47 g、4-ブロモ-ピリジン 0. 30 g、KOH 0. 30 g 及び 18-クラウン-6-エーテル 0. 20 g をジメチルスルホキシド 20 mL に加え、150°C で 8 時間加熱した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物 0. 19 g (収率 30 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 3.36 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.17 (d, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 314 (MH<sup>+</sup>)

例 1 4 : 2-(5-(2-ベンズイミダゾリルチオ)ペンチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾール (化合物 20) の合成

例 1 4 a : 2-(5-ヒドロキシ-ペンチルチオ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾール

1, 5-ペニタジオール 3. 3 g とナトリウム 0. 4 g を窒素雰囲気下で、加熱しながら 30 分攪拌した。ナトリウムが消失後、2-クロロ-1-イソプロペニルベンズイミダゾール 2. 9 g を含む無水 THF 30 mL を滴下し、8 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物 2 g （収率 51 %）を得た。

**例 1 4 b : 2-(5-トシリオキシペンチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾール**

例 1 4 a で得られた化合物 2 g のジクロロメタン 20 mL 溶液にピリジン 5 mL と p-トルエンスルホニルクロリド 1. 8 g を加え、5 時間攪拌した。10 % クエン酸水溶液に続いて水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物 2. 2 g （収率 69 %）を得た。

**例 1 4 c : 2-(5-(2-ベンズイミダゾリルチオ)ペニチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾール（化合物 20）**

例 1 4 b で得た化合物 0. 415 g と 2-メルカプトベンズイミダゾール 0. 15 g をトリエチルアミン 0. 15 g 含むアセトニトリル 10 mL 溶媒中、5 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物 0. 28 g （収率 71 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1. 59 (m, 2H), 1. 88 (m, 4H), 3. 34 (t, 2H), 4. 56 (t, 2H), 5. 22 (s, 1H), 5. 35 (s, 1H), 7. 19 (m, 4H), 7. 26 (m, 1H), 7. 52 (m, 2H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 391 (M<sup>-</sup>H)

例 1 5 : 2 - (5 - (2 - ベンズイミダゾリルチオ) ペンチルオキシ) ベンズイミダゾール (化合物 2 1) の合成

例 1 5 a : 2 - (5 - トシリオキシーペンチルオキシ) ベンズイミダゾール

例 1 4 b で得られた化合物 0. 62 g を 1 - BuOH 10 ml に溶解し、KMnO<sub>4</sub> 1. 92 g と 0. 1 N NaOH 50 ml 混合溶液 (30 ml) をゆっくり滴下し、1 時間攪拌した。クロロホルムで 3 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) で精製し、表記化合物 0. 34 g (収率 61 %)を得た。

例 1 5 b : 2 - (5 - (2 - ベンズイミダゾリルチオ) ペンチルオキシ) ベンズイミダゾール (化合物 2 1)

例 1 5 a で得た化合物 188 mg と 2 - メルカプトベンズイミダゾール 75 mg をトリエチルアミン 0. 1 g 含むアセトニトリル 10 ml 中で 4 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン) で精製し、表記化合物 100 mg (収率 57 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1. 43 (m, 2H), 1. 64 (m, 4H), 3. 12 (t, 2H), 4. 27 (t, 2H), 6. 87 (m, 4H), 7. 05-7. 20 (m, 4H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 353 (MH<sup>+</sup>)

例 1 6 : 2 - (5 - (2 - ピリジルオキシ) ヘキシル) ベンズイミダゾール (化合物 2 2) の合成

**例 1 6 a : 2-(6-ヒドロキシヘキシル)ベンズイミダゾール**

7-ヒドロキシヘプタ酸メチル $1.6\text{ g}$ と $\alpha$ -フェニレンジアミン $1.08\text{ g}$ を $2:1$ 塩酸水溶液 $1.5\text{ mL}$ 中で7時間還流した。室温まで冷却後、反応液に $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を加え、 $\text{pH} 8$ にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物 $0.9\text{ g}$ (収率 $41\%$ )を得た。

**例 1 6 b : 2-(5-(2-ピリジルオキシ)ヘキシル)ベンズイミダゾール(化合物 22)**

例 1 6 a で得た化合物 $218\text{ mg}$ 、2-クロロピリジン $115\text{ mg}$ 、 $\text{KOH} 200\text{ mg}$ 及び $18$ -クラウン-6-エーテル $50\text{ mg}$ を $\text{DMSO} 1.5\text{ mL}$ に加え、 $150^\circ\text{C}$ で8時間加熱した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物 $150\text{ mg}$ (収率 $51\%$ )を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  (ppm) :

1.49 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 8.16 (dd, 1H)

MS (FAB $^+$ ) : m/z 296 ( $\text{MH}^+$ )

**例 1 7 : 2-(5-(2-ベンゾチアゾリルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物 30)の合成**

**例 1 7 a : N-(5-プロモペンチル)フタルイミド**

1, 5-ジプロモペンタン $3.7\text{ g}$ とフタルイミドカリウム $4.8\text{ g}$ を $\text{DMF} 1.5\text{ mL}$ 中、 $150^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。 $\text{DMF}$ を減圧蒸留し、残渣に水と酢酸エチル加え、分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し

て得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物 4. 5 g（収率 75%）を得た。

例 17 b : 2-(5-(N-フタルイミド)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール

例 17 a で得た化合物 2. 96 g と 2-メルカプトベンズイミダゾール 1. 5 g をトリエチルアミン 1. 2 g を含むアセトニトリル 20 mL 中、5 時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物 2. 96 g（収率 81%）を得た。

例 17 c : 2-(5-アミノペンチルチオ)ベンズイミダゾール

例 17 b で得た化合物 1. 82 g と ヒドラジンヒドラート 0. 85 g をメタノール 25 mL 中、5 時間還流した。室温まで冷却後、ろ過した。ろ液を濃縮し、クロロホルムで洗浄した後、再濃縮により、表記化合物 1. 1 g（粗品）を得た。

例 17 d : 2-(5-(2-ベンゾチアゾリルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物 30）

例 17 c で得た化合物 0. 6 g と 2-クロロベンゾチアゾール 0. 34 g をイソプロパノール 15 mL 中、23 時間還流した。室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物 0. 32 g（収率 43%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.59 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.47-7.60 (m, 4H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 367 (M<sup>+</sup>H)

例18：2-(5-(2-ベンゾオキサゾリル)ペンチルチオアミノ)ベンズイミダゾール(化合物31)の合成

例17c得た化合物0.6gと2-クロロベンゾオキサゾール0.31gをトリエチルアミン0.21g含むイソプロパノール15ml中で5時間還流した。室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、表記化合物0.34g(収率48%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.58(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.82(m, 2H), 3.31(t, 2H), 3.41(t, 2H), 6.97(d, 1H), 7.12(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.47(m, 2H)

MS(FAB<sup>+</sup>) : m/z 353(MH<sup>+</sup>)

例19：2-(5-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物33)の合成

例19a: 5-クロロ-2-(5-アミノペンチルチオ)ベンズイミダゾール

例17aで得た化合物1.5gと5-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール0.93gをトリエチルアミン0.55g含むアセトニトリル20ml中で5時間還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、表記化合物1.81g(収率91%)を得た。続いて、ヒドラジンヒドарат0.85gとメタノール25ml加え、5時間還流した。室温まで冷却後、ろ過した。ろ液を濃縮し、クロロホルムで洗浄した後、再濃縮により、表記化合物1g(粗品)を得た。

例19b: 2-(5-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物33)

例 19 a で得た化合物 0. 6 g と 2-クロロベンゾキサゾール 0. 31 g をトリエチルアミン 0. 21 g 含むイソプロパノール 15 ml で 5 時間還流した。室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）で精製し、表記化合物 0. 32 g（収率 41 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.49 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 5.67 (br, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.44 (m, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 387 (MH<sup>+</sup>)

例 20 : 2-(5-(5-メチル-2-ベンゾオキサゾリルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物例 34）の合成

例 20 a : 5-メチル-2-(5-アミノペンチルチオ)ベンズイミダゾール

例 19 a と同じ方法で、例 19 a で得た化合物 1. 5 g と 5-メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 0. 82 g より表記化合物 0. 95 g（粗品）を得た。

例 20 b : 2-(5-(5-メチル-2-ベンゾオキサゾリルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物例 34）

例 19 b と同じ方法で、例 20 a で得た化合物 0. 6 g と 2-クロロベンゾキサゾール 0. 31 g を用いて、表記化合物 0. 33 g（収率 45 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ppm) :

1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.45 (m, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 367 (MH<sup>+</sup>)

例 2 1 : 2 - (6 - (2 - ベンゾオキサゾリルアミノ) ヘキシルチオ) ベンズイミダゾール (化合物例 3 2) の合成

例 2 1 a : 2 - (6 - アミノヘキシルチオ) ベンズイミダゾール

例 1 9 a の方法で、2 - (6 - ブロモヘキシルチオ) ベンズイミダゾールとフタルイミドカリウムとの反応物を ヒドラジンヒドаратで処理することより、表記化合物 (収率 46 %) を得た。

例 2 1 b : 2 - (6 - (2 - ベンゾオキサゾリルアミノ) ヘキシルチオ) ベンズイミダゾール (化合物例 3 2)

例 1 9 b と同じ方法で、例 2 1 a で得た化合物と 2 - クロロベンゾオキサゾールを用いて、表記化合物 (収率 37 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ppm) :

1.40 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.43 (m, 2H)

MS (FAB<sup>-</sup>) : m/z 365 (M-H)

例 2 2 : 2 - (2 - (2 - ベンゾオキサゾリルアミノ) エトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物例 3 5) の合成

例 2 2 a : 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾール

例 1 9 a の方法で、2 - (2 - (2 - クロロエトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾールとフタルイミドカリウムの反応物を ヒドラジンヒドаратで処理することより、表記化合物を得た。

例 2 2 b : 2 - (2 - (2 - ベンゾオキサゾリルアミノ) エトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物例 3 5)

例 1 9 b と同じ方法で、例 2 2 a で得た化合物と 2 - クロロベンゾオキサゾールを用いて、表記化合物 (収率 22 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

3.45 (t, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.81 (t, 2H), 6.12 (br, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.51 (m, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 355 (MH<sup>+</sup>)

例 2 3 : 2 - (2 - (2 - (2 - (2 - ベンゾオキサゾリルアミノ) エトキシ) エトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物例 3 6) の合成

例 2 3 a : 2 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾール

例 1 9 a の方法で、2 - (2 - (2 - (2 - クロロエトキシ) エトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾールとフタルイミドカリウムの反応物をヒドラジンヒドаратで処理することより、表記化合物を得た。

例 2 3 b : 2 - (2 - (2 - (2 - (2 - ベンゾオキサゾリルアミノ) エトキシ) エトキシ) エチルチオ) ベンズイミダゾール (化合物例 3 6)

例 1 9 b と同じ方法で、例 2 3 a で得た化合物と 2 - クロロベンゾキサゾールを用いて、表記化合物 (収率 36 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

3.57 (t, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.76 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 6.16 (br, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (m, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 399 (MH<sup>+</sup>)

例 2 6 : 2 - (6 - (4 - ピリジルオキシ) ヘキシリチオ) ベンズイミダゾール (化合物 2 5) の合成

例 2 6 a : 2 - (6 - ヒドロキシヘキシリチオ) ベンズイミダゾール

2 - メルカプトベンズイミダゾール 3.0 g と 6 - ブロモヘキサン 3.8 g をイソプロパノール 20 ml に加え、5 時間還流攪拌した。冷却後、2 N H<sub>2</sub>S

a OH水溶液で中和し酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（20%酢酸エチル-塩化メチレン）で精製し、表記化合物5.0 gを得た（収率100%）

例26b：2-(6-(4-ピリジルオキシ)ヘキシルチオ)ベンズイミダゾール（化合物25）

例26aで得た化合物0.5 g、4-ブロモピリジン・塩酸塩0.4 g、水酸化カリウム0.38 gおよび18-クラウン-6-エーテル0.2 gをDMSO 10 mlに加え、150°Cで6時間加熱攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：塩化メチレン=1:3）で精製し、アセトニトリルより晶析して表記化合物0.14 gを得た（収率22%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.50 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 3.36 (t, 2H), 3.99 (m, 6H), 6.79 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (br, 2H), 8.42 (d, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 328 (MH<sup>+</sup>)

例26と同様にして以下の化合物を合成した。

2-(8-ヒドロキシオクチルチオ)ベンズイミダゾール、収率86%

（化合物26）シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：塩化メチレン）で精製後、アセトニトリルで晶析、収率48%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.36 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.76 (m, 4H), 3.34 (t, 2H), 4.00 (m, 6H), 6.82 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (br, 2H), 8.41 (d, 2H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 356 (MH<sup>+</sup>)

2-(4-ヒドロキシブチルチオ)ベンズイミダゾール、収率59%

(化合物27)シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン)で精製、収率40%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

1.98 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 4.03 (m, 6H), 6.79 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (br, 2H), 8.41 (d, 2H)

MS(FAB<sup>+</sup>) : m/z 300 (MH<sup>+</sup>)

例28: 1-メチル-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物23)

(化合物1) 0.2gをDMF 1.2mlに溶かし、炭酸カリウム0.27gとヨウ化メチル0.12gを加え、50℃で1.5時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸アトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン1:6)で精製し、表記化合物0.15gを得た(収率72%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) (ppm) :

1.65 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 3.42 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.84 (ddd, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.55 (ddd, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.13 (ddd, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>) : m/z 328 (MH<sup>+</sup>)

例29: 1-プロピオニル-2-(5-(2-ピリジルオキシ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール(化合物24)

(化合物1) 0.2gをジメチルアセトアミド0.8mlとアセトニトリル1.6mlに溶かし、トリエチルアミン0.14mlを加えた後、50℃でプロピオニルクロライド74mgを添加した。30分後に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を留去した。残渣

をシリカゲルカラム（酢酸エチル：塩化メチレン 1 : 5）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンより晶析して表記化合物 0. 17 g を得た（収率 72 %）。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ppm) :

1.38 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (ddd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 370 (MH<sup>+</sup>)

例 30 : 1-メトキシメチル-2-(5-(N-(2-ピラジル)アミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物 28）の合成

例 30 a : 5-(2-ベンズイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 6.0 g と 1, 5-ジブロモペンタン 6.0 g とをエタノール 50 ml に溶かし、6 時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後に酢酸エチル 50 ml とヘキサン 50 ml でダイジェストし固体物約 1.2 g を得た。このものに水 100 ml を加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油溶物を酢酸エチルで抽出し、水洗後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（クロロホルム）して 8.7 g の粗結晶を得た。このものはエタノールより再結晶し目的とする表記化合物 7.8 g（収率 66 %）を得た。

融点 126-127 °C

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 300 (MH<sup>+</sup>)

例 30 b : 1-メトキシメチル-2-(5-ブロモペンチルチオ)ベンズイミダゾール

例 30 a で得た化合物 2.99 g、ジイソプロピルエチルアミン 6.46 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え氷冷した。これにクロロメチルエーテル 1.93 g を加え、室温で一晩反応させた。水にあけ、酢酸エチル 200 ml で抽出

し、水と飽和塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）により精製し、薄黄色油状物として表記化合物2.0 gを得た（収率58%）。

例30c：1-メトキシメチル-2-(5-(2-ピラジルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物28）

例31bで得た化合物0.69 gと2-アミノピラジン0.19 gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン3 m lに加え、これに水素化ナトリウム9.6 m gを加え60°Cで30分反応させた。これを水にあけ酢酸エチルで抽出し、水50 m lと飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1から酢酸エチル）により精製し、薄黄色油状物として表記化合物0.34 gを得た（収率48%）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (ppm) :

1.55 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.86 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.84 (brs, 1H), 7.94 (m, 1H)

MS (FAB<sup>+</sup>) : m/z 358 (MH<sup>+</sup>)

例31：2-(5-(3-(1,2,4-トリアジル)アミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物29）の合成

例31b：1-(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル-2-(5-ブロモペニチルチオ)ベンズイミダゾール

例30aで得た化合物1.5 g、ジイソプロピルエチルアミン3.23 gをジメチルホルムアミド10 m lに加え氷冷した。これに2-トリメチルシリルエトキシメチルクロリド1.67 gを加え室温で一晩反応させた後、水にあけた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1から4：1）により精製し、無色油状物として表記化合物1. 84 gを得た（収率86%）。

例31c：1-(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル-2-(5-(3-1,2,4-トリアジルアミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール

3-アミノ-1、2、4-トリアジン96mgと例32bで得た化合物430mgを1,3ジメチル-2-イミダゾリジノン2mlに加え、これに水素化ナトリウム48mgを加え室温で3時間反応させた。これを水にあけ酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1から酢酸エチル）により精製し、薄黄色油状物として表記化合物135mgを得た（収率30%）。

例31d：2-(5-(3-(1,2,4-トリアジル)アミノ)ペンチルチオ)ベンズイミダゾール（化合物29）

例31cで得た化合物35mgと1Mテトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド0.8mlをヘキサメチルホスホルアミド1mlに加え、50℃で5時間反応させた。これを水にあけ酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、薄黄色油状物として表記化合物15mgを得た（収率60%）。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : (ppm) :

1.49 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (q, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.48 (br, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.48 (d, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>) : m/z 315(MH<sup>+</sup>)

## 試験例 1

本発明の化合物について動脈硬化症の引き金となっているマクロファージの泡沫化抑制効果を検討した。

### (1) マウス腹腔マクロファージを用いた *in vitro* 試験

15週齢の雌ICRマウス（日本SLC製）の頸部を切斷して放血したのち、腹腔内にハンクス緩衝液（日本製薬）を注入した。腹部をもんだ後に、これを速やかに回収し、1000回転で5分間遠心することにより腹腔マクロファージを集めた。次いで、集めたマクロファージをGIT培地（和光純薬工業製）に懸濁し、24穴マイクロプレートに播種した。37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で2時間培養したのち、培地をダルベッコ変法イーグルMEM培地（日本製薬製）に変換した。さらに37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で16時間培養したのち、下記の添加を行った。

1) 被験化合物・・・DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの

2) リポソーム

PC/PS/DCP/CHOL=50/50/10/75 (nmol)

PC；フォスファチジルコリン（フナコシ製）

PS；フォスファチジルセリン（フナコシ製）

DCP；ジセチルfosfate（フナコシ製）

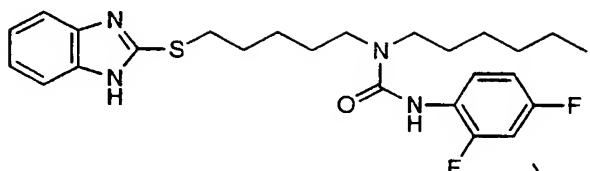
CHOL；コレステロール（シグマ製）

37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で更に16時間培養したのち、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発光法を用いて生成したコレステロールエステル（CE）を定量した。コレステロールエステルの生成率は、薬物を添加しない対照を100%としたときの比率で算出した。

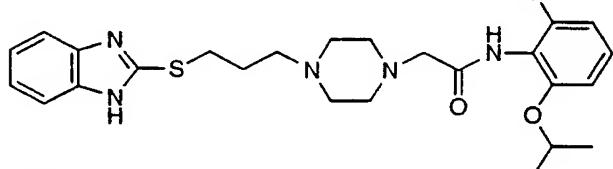
化合物	投与量	C E 生成率 (%)
(1)	5 μM	4. 1
(2)	5 μM	2 1
(3)	5 μM	1 8
(4)	5 μM	2 0
(5)	5 μM	1 1
(6)	5 μM	1 2
(7)	5 μM	1 4
(8)	5 μM	1 7
(9)	5 μM	6. 2
(10)	5 μM	1 2
(11)	5 μM	1 8
(12)	5 μM	1 3
(13)	5 μM	2 0
(14)	5 μM	2 1
(15)	5 μM	1 8
(16)	5 μM	1 4
(17)	5 μM	1 4
(18)	5 μM	1 9
(19)	5 μM	4. 2
(20)	5 μM	2 2
(21)	5 μM	1 8
(22)	5 μM	1 8
(23)	5 μM	2 1
(24)	5 μM	2 5
(25)	5 μM	2. 8
(26)	5 μM	1 9

(2 7)	5 $\mu$ M	1 2
(2 8)	5 $\mu$ M	2 4
(2 9)	5 $\mu$ M	1 2
(3 0)	5 $\mu$ M	4. 2
(3 1)	5 $\mu$ M	4. 1
(3 2)	5 $\mu$ M	1 2
(3 3)	5 $\mu$ M	1 1
(3 4)	5 $\mu$ M	3. 2
(3 5)	5 $\mu$ M	9. 7
(3 6)	5 $\mu$ M	1 2
(R e f. 1)	5 $\mu$ M	7 8
(R e f. 2)	5 $\mu$ M	9 5
(R e f. 3)	5 $\mu$ M	1 0
(R e f. 4)	5 $\mu$ M	1 1
(R e f. 5)	5 $\mu$ M	1 4
(R e f. 6)	5 $\mu$ M	4 2

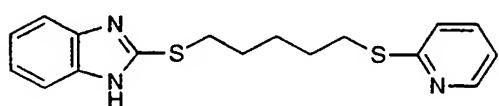
(Ref.1)



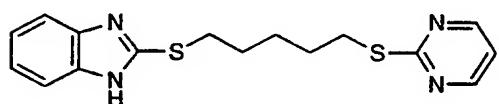
(Ref.2)



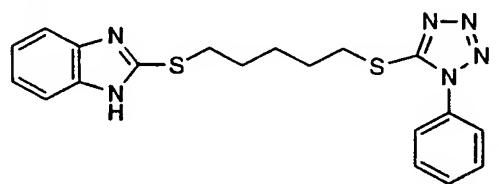
(Ref.3)



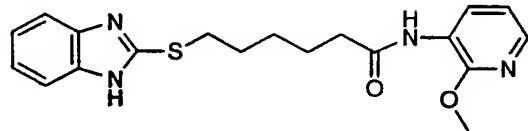
(Ref.4)



(Ref.5)



(Ref.6)



(Ref. 1) Bio. Med. Chem. Lett., Vol. 5 (2), 167-172 (1995) 記載の化合物  
(3)

(Ref. 2) WO 98 54 153 号明細書記載の化合物 (9)

(Ref. 3) EP 849259 号明細書記載の化合物 (B30)

- (Ref. 4) EP 849259号明細書記載の化合物 (B49)  
(Ref. 5) EP 849259号明細書記載の化合物 (B12)  
(Ref. 6) WO 9925712号明細書記載の化合物 (115)

この結果からこれらの化合物はマクロファージに対しコレステロールエステルの生成率を顕著に抑制していることが明らかである（数値は小さいほど抑制が大きく、100%は抑制なしを意味する）。一方、比較例として用いたベンズイミダゾール誘導体（Ref. 1）及び（Ref. 2）は比較的類似したベンズイミダゾール構造を有しているがマクロファージに対してほとんど抑制効果を示さなかった。一方、（Ref. 3）、（Ref. 4）及び（Ref. 5）はマクロファージの泡沢化を抑制していた。また、（Ref. 6）はあまり強くなく、中程度にマクロファージの泡沢化を抑制していた。

## 試験例 2

本発明の化合物をマウスに経口投与してAUC (area under the plasma concentration) を評価した。

BALB/c Aマウス雄8週令（日本チャールスリバー）を入荷後1週間順化して使用した。各被験物質を10%マクロゴール（ヨシダ製薬）90%生理食塩水（光製薬）に分散し5mg/mlの被験物質懸濁液を調製した。調製した懸濁液を6匹のマウスに同時に経口投与(30mg/Kg)し、投与直後、30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後のそれぞれ1匹のマウスを頸椎脱臼し、腹大静脈より全量採血し被験物質の血中濃度を液体クロマトグラフィーにより定量した。尚、これらの結果より計算にて求めたAUCの単位は $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ である。

化合物	A U C	化合物	A U C
(1)	0. 3 4	(2)	1. 2 2
(3)	0. 8 4	(4)	0. 2 6
(5)	0. 1 0	(6)	0. 6 8
(7)	0. 1 8	(8)	0. 3 1
(9)	0. 1 1	(1 1)	0. 2 4
(1 3)	0. 1 5	(1 5)	0. 6 8
(1 6)	1. 4 1	(1 7)	1. 2 2
(1 9)	5. 5 2	(2 1)	2. 4 2
(2 2)	1. 2 6	(2 3)	0. 8 6
(2 5)	1. 2 1	(2 6)	0. 1 5
(2 7)	0. 4 3	(2 8)	0. 4 1
(2 9)	0. 1 8	(3 0)	0. 2 3
(3 1)	0. 2 4	(3 3)	1. 2 3
(3 4)	0. 8 5	(3 6)	0. 6 8
(R e f. 3)	0. 0 0	(R e f. 4)	0. 0 0
(R e f. 5)	0. 0 0		

この結果から、本発明の化合物は容易に血中に取り込まれることがわかる（A U Cとして0. 1以上であることが経口で薬効を示すために好ましく、薬効の発現の確実さからは1以上であることが望ましく、1以上である場合には動物の種差による変動を考慮しても経口投与での有効性が非常に高い）。一方、(R e f. 3)、(R e f. 4) 及び (R e f. 5) は全く血中に取り込まれなかつた。これらの化合物はインピトロでマクロファージの泡沫化を抑制する可能性は認められるものの、経口投与での薬効は期待できないことがわかる。

## 試験例 3

本発明の化合物の A C A T 阻害活性を評価した。

1 %コレステロール食で 8 週間飼育したウサギの胸部大動脈から常法に従ってミクロソームを調製し、0.15 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁して酵素溶液とした。A C A T 阻害活性の測定は J. G. ハイダー (J. Lipid Res., 24, 1127-1134 (1983)) の方法に準じて行なった。すなわち、<sup>14</sup>C-Oleyl-CoA (40 μM, 60 000 dpm)、及び、ウシ血清アルブミン (2.4 mg/ml) を含む 0.15 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) 88 μl に、ジメチルスルホキシドに溶解した試験化合物 2 μl を添加し、37°C で 5 分間インキュベートした。この液に、酵素溶液 10 μl を加えて 37°C で 5 分間反応した後、クロロホルム/メタノール (2/1) 3 ml、及び、0.04 N 塩酸 0.5 ml を加えて反応を停止し、脂質を抽出した。溶媒層を濃縮乾固した後、ヘキサンに溶解して TLC プレート (メルク社製) にスポットし、ヘキサン/エーテル/酢酸 (75/25/1) で展開した。生成したコレステロールエステル画分の放射活性を BAS 2000 (富士フィルム社製) で測定し、ジメチルスルホキシドのみを添加したコントロールとの対比で IC<sub>50</sub> 値を求めた。

化合物	血管由来 A C A T IC <sub>50</sub> (μM)
(1)	8.2
(5)	6.7
(6)	7.2
(9)	5.1
(10)	8.6
(19)	6.8
(25)	7.9
(30)	4.7

(3 1)	4. 3
(3 4)	4. 8
(3 5)	4. 2
(R e f. 6)	0. 021

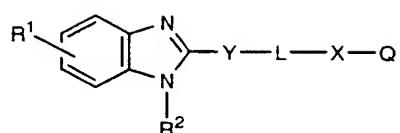
この結果から、本発明の化合物のA C A T阻害活性はかなり低い値であり、A C A T活性とは独立にマクロファージの泡沫化を抑制していることがわかる。一方、(R e f. 6)の化合物は強いA C A T阻害活性を有しており、A C A T阻害による副作用が強く懸念される。

#### 産業上の利用可能性

本発明のベンズイミダゾール誘導体はマクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しております、特に優れた経口吸収性を示すので、動脈硬化症の予防及び／又は治療剤や高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。また、ハロゲン化銀感光材料の添加剤として、あるいは液晶の製造などにおいても有用である。

## 請求の範囲

1. 下式 (I) :



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し；R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、又はアシリル基を示し；LはC<sub>4</sub>～C<sub>8</sub>のアルキレン基又は(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>（式中、nは1又は2を示す）で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO又はNH（NHは窒素原子上に置換基を有していてもよい）を示し；YはS又は単結合を示し；Qは環上に置換基を有していてもよい5又は6員の複素環基（該複素環基は縮合環を有していてもよい）を示す]

で示されるベンズイミダゾール化合物又はその塩。

2. YがSである請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。
3. R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。
4. LがC<sub>4</sub>～C<sub>8</sub>のアルキレン基である請求の範囲第1項から第3項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
5. Qが下記の複素環：ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キノリン、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、及びベンゾチアゾールからなる群から選ばれた複素環の残基である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
6. Qが下記の複素環：ピリジン、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオ

キサゾール、及びベンゾチアゾールからなる群から選ばれた複素環の残基である請求の範囲第5項に記載の化合物又はその塩。

7. XがOである請求の範囲第1項から第6項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

8. 請求の範囲第1項から第7項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

9. 製剤添加剤とともに有効成分である上記化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の形態の請求の範囲第8項に記載の医薬。

10. 高脂血症の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第8項又は第9項に記載の医薬。

11. 動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第8項又は第9項に記載の医薬。

12. マクロファージの泡沫化抑制剤として用いる請求の範囲第8項又は第9項に記載の医薬。

13. 動脈硬化巣縮退剤として用いる請求の範囲第8項又は第9項に記載の医薬。

14. 動脈硬化巣形成阻害剤として用いる請求の範囲第8項又は第9項に記載の医薬。

15. 請求の範囲第8項から第14項のいずれか1項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項から第7項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用。

16. 動脈硬化症の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項から第7項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04531

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/12, C07D235/28, C07D401/12, C07D417/12,  
C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4439, A61K31/428, A61K31/423,  
A61K31/496, A61K31/4196, A61P3/06, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/12, C07D235/28, C07D401/12, C07D417/12,  
C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4439, A61K31/428, A61K31/423,  
A61K31/496, A61K31/4196, A61P3/06, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/54153, A1 (KOWA COMPANY, LTD), 03 December, 1998 (03.12.98)	1-15
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35, (23), 4384-92 (1992)	1-15
A	WO, 97/03970, A1 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 06 February, 1997 (06.02.97) & JP, 9-31062, A	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 September, 2000 (25.09.00)

Date of mailing of the international search report  
10 October, 2000 (10.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/04531

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**     The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
                             No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04531

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D403/12, C07D235/28, C07D401/12, C07D417/12,  
 C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4439, A61K31/428,  
 A61K31/423, A61K31/496, A61K31/4196, A61P3/06, A61P9/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D403/12, C07D235/28, C07D401/12, C07D417/12,  
 C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4439, A61K31/428,  
 A61K31/423, A61K31/496, A61K31/4196, A61P3/06, A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/54153, A1 (KOWA COMPANY, LTD) 3. 12月. 1998 (03. 12. 98)	1-15
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35, (23), 4384-92 (1992)	1-15
A	WO, 97/03970, A1 (富士写真フィルム株式会社) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) & JP, 9-31062, A	1-15

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 09. 00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

横尾 俊一

4P 9840



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 1 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
    請求の範囲1 6は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39. 1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。